

· 论 著 ·

小剂量红霉素长期口服对支气管扩张症患者感染稳定期链球菌耐药性和氧化应激蛋白的影响

原 芳¹, 李向辉², 张爱枝¹

[摘要] 目的 观察长期口服小剂量红霉素对支气管扩张症稳定期患者的临床疗效及其对链球菌耐药性、氧化应激蛋白的影响。方法 104 例支气管扩张症稳定期患者随机分为两组, 治疗组口服红霉素, 对照组口服安慰剂。6 个月后, 比较两组患者的胸部 CT 影像评分、口咽部优势菌的耐药率、外周血单个核细胞(PBMC)中 ROS 量及血清 SOD 活性。结果 治疗后治疗组胸部 CT 影像各项目评分与治疗前及对照组相比得到显著改善, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组链球菌对红霉素耐药率 34.62% 显著高于对照组 9.62%; 治疗组 PBMC 中的 ROS 倍增数显著低于对照组, 同时其 SOD 值显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 长期小剂量服用红霉素改善支气管扩张症稳定期患者的胸部 CT 影像评分, 降低氧化应激蛋白含量, 改善血清 ROS 及 SOD 含量, 有较好的临床疗效, 但能在一定程度上提高病菌对大环内酯类药物的耐受性。

[关键词] 红霉素; 支气管扩张; 氧化应激

[中图分类号] R181.3+5 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2016.05.019

The effect of long-term low-dose oral erythromycin on streptococcus resistance and oxidative stress proteins for patients with stable bronchiectasis

YUAN Fang¹, LI Xiang-hui², ZHANG Ai-zhi¹. 1. Intensive Care Unit, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, The Central Hospital of Nanyang City, Nanyang, Henan 473009, China

[Abstract] **Objective** To observe the clinical efficacy of patients with stable bronchiectasis infection and the effect on bacterial resistance and oxidative stress proteins. **Methods** 104 cases with stable bronchiectasis patients were randomly divided into two groups. The treatment group was treated with oral erythromycin and the control group was treated with placebo. After six months, the Chest CT imaging rates, resistance rates of oropharyngeal dominant bacteria, the amount of ROS and the activity of SOD in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of two groups were compared. **Results** After treatment, the chest CT images scores and other each item were improved significantly compared with that before treatment and the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); The resistance rate of streptococci resistant to erythromycin of the treatment group was 34.62%, which was significantly higher than the control group (9.62%); The amount of PBMC ROS in the treatment group was significantly lower, while its SOD was significantly higher than the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Patients with stable bronchiectasis infection by long-term low-dose oral erythromycin can improve chest CT imaging score, reduce oxidative stress protein content, and improve serum ROS and SOD content, which has good clinical efficacy, but it can improve the germs of macrolide resistance in some time.

[Key words] erythromycin; bronchiectasis; oxidative stress

支气管扩张症(bronchiectasis, BE, 简称支扩)是指直径 $>2\text{ mm}$ 中等大小的近端支气管由于急慢性呼吸道感染和气道阻塞后引起的气道纤毛功能障碍、气道结构破坏引起的支气管异常和持久性的不

可逆扩张的慢性呼吸疾病, 该病病程一般较长, 其临床多表现为慢性咳嗽、咳脓痰、咯血等, 同时伴有心跳加速、呼吸困难等症状^[1-2]。支扩患者的痰微生物学检查中, 常检测到链球菌、非肠道革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌及非结核分枝杆菌等, 并且病原菌在气道定植和生长, 从而造成支扩患者病情加重及反复感染, 难以根治^[3], 然而肺炎链球菌是在社区获得性肺炎中最常见的致病菌, 较其它病原菌引起的疾病程度更为严重, 感染有病死率, 尤其是对儿童和老年人^[4-5]。大环内酯类抗生素有抗炎、抗氧化及免疫调节作用, 对慢性肺疾病有较好

作者单位: 1. 010050 内蒙古呼和浩特, 内蒙古医科大学附属第一医院重症医学科; 2. 473009 河南南阳, 南阳市中心医院中医科

通讯作者: 张爱枝, E-mail: sllcg2014@163.com

引用格式: 原 芳, 李向辉, 张爱枝. 小剂量红霉素长期口服对支气管扩张症患者感染稳定期链球菌耐药性和氧化应激蛋白的影响[J]. 东南国防医药, 2016, 18(5): 511-514.

的临床疗效^[6]。本文采用口服小剂量红霉素法,观察对支扩稳定期患者的临床疗效、链球菌耐药性及氧化应激蛋白活性的影响。

1 对象与方法

1.1 对象 将我院 2012 年 4 月-2014 年 5 月呼吸科门诊及住院的支气管扩张症稳定期患者 104 例随机分为两组。对照组 52 例,男 30 例,女 22 例,年龄 24~78(45.6±7.8)岁;治疗组 52 例,男 28 例,女 24 例,年龄 26~76(47.8±9.3)岁。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。两组患者的年龄、性别、文化程度等基本资料,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入标准^[7] 支气管扩张症的病史;胸部或肺部 CT,明确诊断为支气管扩张;近 2 个月内,无明显的呼吸系统感染;痰培养提示有病原微生物;无严重心脑血管疾病;无妊娠或哺乳期妇女;无严重肝肾功能不全;对大环内酯类药物耐受者;自愿签署知情同意书。

1.3 治疗方法 对照组口服安慰剂,2 次/日,疗程 6 个月;按照等量原则,治疗组口服红霉素肠溶片(0.125 g/粒,西安利君制药有限责任公司药品,国药准字 H61021632),2 粒/次,2 次/日,疗程 6 月。所有患者治疗期间使用其他大环内酯类药物。

1.4 评价指标^[8-10]

1.4.1 胸部 CT 影像学评分治疗前后,分别对病变肺叶、扩张支气管及周围病变占肺叶面积及扩张支气管壁厚度进行评分。

1.4.2 咽拭子培养 治疗前后,分别擦取患者两侧腭弓和咽、扁桃体上的分泌物,进行接种培养,并对优势菌进行大环内酯类药物敏感性测试。

1.4.3 DCFH-DA 法测定外周血单个核细胞中 ROS 量 采集外周静脉血,低速离心后,获取环状乳白色淋巴细胞,采用 2',7'-二氯荧光素二乙酸酯(DCFH-DA)法检测外周血单个核细胞(PBMC)中 ROS 的产生情况。

1.4.4 WST 法检测血清中 SOD 活性 采集外周静脉血,获取血清,-70℃保存。参照 WST 法配制工作液,经 37℃孵育 20 min,血液样品经生理盐水稀释后,于 560 nm 测定吸光度。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计量资料均以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后胸部 CT 影像项目评分比较 治疗前,两组患者的各项目评分无显著性差异($P>0.05$),具有可比性;治疗后,对照组各项目评分与治疗前相比较无显著性差异($P>0.05$);而治疗组除病变肺叶评分(A)外,其余项目均显著低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);与对照组相比,治疗后治疗组各项目评分均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 口咽部优势菌对大环内酯类药物耐药性比较 优势链球菌对红霉素耐药性比较见表 2,治疗前两组患者口咽部链球菌对红霉素耐药率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,治疗组的耐药率显著高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组与治疗前相比较无显著性差异($P>0.05$),而显著低于治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组 PBMC 中 ROS 倍增数比较 治疗后治疗组 ROS 倍增数有显著低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);而对照组与治疗前相比无显著性差异($P>0.05$);且治疗后,治疗组 ROS 倍增数显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组 PBMC 中 SOD 值比较 两组患者 PBMC 中 SOD 测量结果见表 4,治疗后,治疗组 SOD 含量显著高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);而对照组治疗前后无显著性变化($P>0.05$);与对照组相比较,治疗组治疗后显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两组支气管扩张症患者胸部 CT 影像项目评分($\bar{x}\pm s$)

项目	治疗前		治疗后	
	对照组	治疗组	对照组	治疗组
病变肺叶评分	3.6±1.3	3.1±1.5	3.7±1.4	2.7±1.1 ^{*#}
扩张支气管及周围病变占肺叶面积评分	4.7±2.1	4.5±1.9	4.4±2.5	2.6±1.6 ^{*#}
扩张支气管厚度评分	1.9±0.5	1.8±0.7	1.7±0.6	1.1±0.3 ^{*#}
胸部 CT 影像学总评分	9.8±3.5	9.2±4.1	9.6±3.6	6.2±1.8 ^{*#}

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$

表 2 两组支气管扩张症患者链球菌
对红霉素耐药比较 [% (n)]

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	52	5.77 (3)	34.62 (18) *#
对照组	52	7.69 (4)	9.62 (5)

注:与治疗前比较, * P<0.05; 与对照组比较, # P<0.05

表 3 两组支气管扩张症患者 PBMC 中
ROS 倍增数比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	52	1.34±0.35	0.86±0.43 *#
对照组	52	1.25±0.54	1.37±0.62

注:与治疗前比较, * P<0.05; 与对照组比较, # P<0.05

表 4 两组支气管扩张症患者 PBMC 中 SOD 值比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	52	0.27±0.07	0.38±0.08 *#
对照组	52	0.25±0.05	0.26±0.04

注:与治疗前比较, * P<0.05; 与对照组比较, # P<0.05

3 讨 论

支气管扩张时临床常见的一种慢性呼吸道疾病,由于下呼吸道反复感染,给患者肺组织及功能造成不可逆的严重损害,从而导致呼吸功能障碍,或引发慢性肺源性心脏病等,给患者的生活、生理及心理造成严重的影响^[11]。研究表明支气管扩张的发病机制主要与气道免疫功能低下及持续存在的气道炎症相关。该病的主要原因为支气管感染及阻塞形成的恶性循环,支气管阻塞多是由感染或支气管纤毛功能异常导致,从而诱发持续性气道炎症,气道炎症与感染形成了恶性循环,该恶性循环具有破坏气管壁平滑肌、弹性纤维及软骨组织等作用,从而使气道呈现持久性改变^[12]。

氧化应激是指氧化和抗氧化两个拮抗系统失衡引起的生理生化过程。该系统主要包括反应性氧化物 ROS 和反应性氮化物 RNS^[13]。炎症反应造成严重的肺内损伤,激活巨噬细胞、内皮细胞等,从而引起中性粒细胞的活化释放 ROS,引发氧化应激,加重支气管炎症的发生。低水平的 ROS 能够诱导细胞内抗氧化分子的产生,对氧化损伤具有很好的抑制作用。在正常生理状态下机体的氧化和抗氧化处于平衡状态,然而在炎症反应发生时,过度产生的 ROS 能够直接抑制成纤维细胞的聚集、增殖,减少弹性蛋白的合成,造成上皮细胞修复功能降低,同时还能够诱导脂质过氧化反应、NO 自由基对肺损伤等,加重支气管扩张症^[14]。超氧化物歧化酶(SOD)是肺组织中内源性抗氧自由基损伤系统

中的重要物质,对机体的氧化与抗氧化平衡起着至关重要的作用,该酶具有清除超氧阴离子自由基、保护细胞免受损伤等作用,测量血清 SOD 含量能够直接反应出肺组织损伤程度^[15]。

为减少患者疾病加重的频率,改善生活质量,目前临床治疗上多采用吸入妥布霉素,吸入糖皮质激素等“维持疗法”打破病原菌所造成的恶性循环,但其临床疗效并不显著。大环内酯类抗生素是治疗呼吸系统感染疾病的首选药物,该类药物具有吸收性好、穿透力强、抗菌作用广等特点,同时还具有抗肿瘤、免疫抑制活性作用。红霉素是一种大环内酯类抗生素,具有抗炎、抗菌、调节免疫系统、抗氧化等作用,研究表明红霉素具有抑制气道黏膜中中性粒细胞及透明质酸酶引起的气道炎症^[16]。实验研究表明与对照组相比,长期服用小剂量红霉素能够明显改善患者的病变肺叶、扩张支气管厚度等 CT 影像评分(表 1),差异有统计学意义(P<0.05);在对患者血清 PBMC 中 ROS 及血清 SOD 测量结果表明与对照组相比,长期服用小剂量红霉素能显著降低患者血清 ROS 量,提高患者血清 SOD 值,差异有统计学意义(P<0.05);结果表明红霉素是通过其抗炎作用,降低患者炎症反应,促使氧化与抗氧化两个拮抗系统趋于平衡,减少应激蛋白产生,同时激活机体产生大量 SOD,减少氧化作用,促进受损组织恢复,从而减少患者临床症状,提高生活质量。然而红霉素长期小剂量应用能显著提高病菌对大环内酯类药物的耐受性(表 2),这也限制了对支气管扩张患者的后期治疗,还有待于进一步的改善。

综上所述,支气管扩张是一种病因复杂,难于根治的慢性疾病,长期小剂量红霉素能通过多种途径调节机体功能,著改善患者 CT 影像评分等指标,具有较好的临床疗效,值得临床进一步推广应用。

【参考文献】

[1] 邵有和,陈昌枝,覃淑娟,等. 小剂量红霉素对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者免疫功能的干预研究[J]. 中华肺部疾病杂志, 2015,8(4):431-435.

[2] Martínez-García MÁ, Sánchez CP, Moreno RM.The double-edged sword of neutrophilic inflammation in bronchiectasis [J]. Eur Respir J, 2015, 46(4): 898-900.

[3] 郑大伟. 纤维支气管镜肺泡灌洗治疗支气管扩张合并感染的疗效[J]. 中国内镜杂志, 2015, 21(5): 491-493.

[4] 樊 有,姜 静,蒋德升,等. 96 株儿童肺炎链球菌耐药情况分析[J]. 东南国防医药, 2011,13(4): 299-301.

[5] 刘 青,施 毅,朱素华,等.肺炎链球菌生物膜形成厚度与青霉素最低抑菌浓度的关系[J]. 医学研究生学报, 2014,27(7):

- 690-693.
- [6] 周小果, 郑大伟, 韩玉辉. 依替米星联合支气管肺泡灌洗治疗老年支气管扩张患者感染的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(16): 3714-3716.
- [7] 唐云兰, 高俊, 高峰. 慢性阻塞性肺疾病合并支气管扩张 186 例回顾性分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(8): 1147-1149.
- [8] Gupta AK, Lodha R, Kabra SK. Non cystic fibrosis bronchiectasis [J]. Indian J Pediatr, 2015, 82(10): 938-944.
- [9] 王天玥, 尚云晓, 张晗. 呼出气一氧化氮浓度测定在儿童支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘中的诊断价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(8): 800-805.
- [10] Sugianto TD, Chan HK. Inhaled antibiotics in the treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis: clinical and drug delivery perspectives[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2016, 13(1): 7-22.
- [11] Hodge G, Upham JW, Chang AB, et al. Increased Peripheral Blood Pro-Inflammatory/Cytotoxic Lymphocytes in Children with Bronchiectasis[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0133695.
- [12] 姜交泰, 朱大庆, 李焱观. 雾化吸入布地奈德与异丙托溴铵治疗慢性阻塞性肺病急性加重期疗效分析[J]. 中国医药指南, 2013, 8(11): 138-139.
- [13] 王昊, 徐保平, 刘秀云. 儿童支气管扩张症 172 例临床研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(12): 936-939.
- [14] 刘春英, 周建华. 小剂量罗红霉素联合不同药物治疗支气管扩张症的疗效观察[J]. 中国医学创新, 2015, 11(35): 127-129.
- [15] 彭慧刚, 王子婵, 金丽珍. 儿童肺炎支原体肺炎临床特征及红霉素与阿奇霉素序贯疗法的疗效观察[J]. 中国现代医生, 2015, 52(34): 122-124.
- [16] Attar SM, Alamoudi OS, Aldabbag AA. Prevalence and risk factors of asymptomatic bronchiectasis in patients with rheumatoid arthritis at a tertiary care center in Saudi Arabia[J]. Ann Thorac Med, 2015, 10(3): 176-180.

(收稿日期: 2016-04-13; 修回日期: 2016-05-06)

(本文编辑: 齐名; 英文编辑: 王建东)

(上接第 488 页)

【参考文献】

- [1] Akagi R, Saisu T. Natural history popliteal cysts in the pediatric population[J]. J Pediatr Orthop, 2013, 33(2): 262-268.
- [2] Steinbach LS, Stevens KJ. Imaging of cysts and bursae about the knee[J]. Radiol Clin N Am, 2013, 51: 433-454.
- [3] Rauschnig W, Lindgren PG. Popliteal cysts (Baker's cysts) in adults. I. Clinical and roentgenological results of operative excision[J]. Acta Orthop Scand, 1979, 50(5): 583-591.
- [4] Labropoulos N, Shifrin DA, Paxinos O. New insights into the development of popliteal cysts[J]. Br J Surg, 2004, 91(10): 1313-1318.
- [5] Sansone V, de Ponti A, Paluello GM, et al. Popliteal cysts and associated disorders of the knee. Critical review with MR imaging[J]. Int Orthop, 1995, 19(5): 275-279.
- [6] 王敏, 周浩, 叶湛. 腘窝囊肿的关节镜下治疗[J]. 中华骨科杂志, 2013, 33(7): 731-735.
- [7] 朱敏, 丁晶, 徐永清. 腘窝囊肿发病的解剖学基础探讨[J]. 实用骨科杂志, 2011, 17(9): 812-813.
- [8] Sansone V, de Ponti A. Arthroscopic treatment of Popliteal cysts and associated intra-articular knee disorders in adults[J]. Arthroscopy, 1999, 15: 368-372.
- [9] Ko S, Ahn. Popliteal cystoscopic excisional debridement and removal of capsular fold of valvular mechanism of large recurrent Popliteal cyst[J]. Arthroscopy, 2004, 20: 37-44.
- [10] 李首一, 李亮, 张兆琦. 等. 囊壁切除治疗继发性腘窝囊肿的复发率[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(7): 3698.
- [11] Rauschnig W, Lindgren PG. The clinical significance of the valve mechanism in communicating Popliteal cysts [J]. Arch Orthop Trauma Surg, 1979, 95(4): 215-256.
- [12] Cho JH. Clinical results of direct arthroscopic excision of popliteal cyst using a posteromedial portal[J]. Knee Surg Relat Res, 2012, 24(4): 235-240.
- [13] 王江涛, 刘玉杰, 王俊良, 等. 局部麻醉全关节镜下腘窝囊肿摘除联合膝关节清理术的疗效观察[J]. 中国修复重建外科杂志, 2014, 28(8): 933-937.
- [14] 何磊, 颜廷卫, 何峥峰. 关节镜下切除与传统后路切除治疗腘窝囊肿的对比分析[J]. 实用骨科杂志, 2016, 22(2): 146-150.
- [15] Rupp S, Seil R, Jochum P, et al. Popliteal cysts in adults. Prevalence, associated intraarticular lesions, and results after arthroscopic treatment[J]. Am J Sports Med, 2002, 30: 112-115.
- [16] 黄河, 王黎明, 桂鉴超. 等. 关节镜辅助治疗腘窝囊肿[J]. 中国微创外科杂志, 2008, 8(2): 169-171.
- [17] 华英汇, 陈世益, 瞿伟韬. 等. 关节镜下治疗腘窝囊肿 35 例报道[J]. 中国运动医学杂志, 2006, 25(5): 297-313.
- [18] 叶维, 赵建宁. 关节镜下肩袖修补术后皮下镇痛泵与静脉镇痛泵的效果观察[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(6): 621-624.
- [19] 韦达隆, 李巍, 杜刚. 等. 关节镜辅助带袢微钢板治疗肩锁关节脱位疗效观察[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(2): 187-190.

(收稿日期: 2016-07-12; 修回日期: 2016-08-05)

(本文编辑: 黄攸生; 英文编辑: 王建东)